Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 13, № 2(33), травень – серпень 2020 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –
д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко
Заступники головного редактора –
д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко
д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко
Відповідальний секретар –
д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. В. В. Гладишев (Запоріжжя)
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)
проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)
проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)
д-р мед. наук Дженнаро Пагано (Неаполь, Італія)
проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)
проф. Клара Шертаєва (Шимкент, Республіка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – O. I. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –
A. H. Kaplaushenko
S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Memphis, USA)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. V. Hladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
B. S. Zimenkovskyi (Lviv, Ukraine)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 13 No. 2 May – August 2020

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskyi Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://pharmed.zsmu.edu.ua

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020

Науково-практичний медичний журнал Запорізького державного медичного університету

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований
як наукове фахове видання України категорії «Б», в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт доктора філософії, доктора та кандидата наук. Галузь знань – охорона здоров'я (22); спеціальності: фармація, промислова фармація – 226, медицина – 222
(Наказ МОН України
№ 1301 від 15.10.2019 р.)

Журнал включений
до міжнародних наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою Double-blind.
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. Вернадського для вільного доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons

Рекомендовано до друку
Вченою радою ЗДМУ
протокол № 9 від 29.05.2020 р.
Підписано до друку
26.06.2020 р.

Редакція:
Начальник редакційно-видавничого відділу В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан,
А.М. Писарєва

Адреса редакції і видавця:
69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://pharmed.zsmu.edu.ua

Віддруковано
у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x841/8.
Папір крейдяний, безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 6/20.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С., Книш Є. Г.
Синтез, будова та властивості похідних 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну

Гоцуля А. С., Федотов С. О.
Синтез і властивості 5-(((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його деяких S-похідних

Вельчинська О. В.
Синтез нових алкіл похідних $N^{(1)}$-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю

Крищишин-Дилевич А. П.
Синтез і протипухлинна активність 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-ілiден)-*N*-арилацетамідів

Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Макоїд О. Б.
Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

Шепета Ю. Л., Роман О. М., Нектєгаєв І. О., Лесик Р. Б.
Синтез і біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах

Юшин І. М., Лозинський А. В., Федусевич О.-М. В., Вовчук О. Я., Лесик Р. Б.
Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілтіазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук

Савич А. О., Марчишин С. М., Кравчук Л. О.
Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ

Марчишин С. М., Будняк Л. І., Івасюк І. М.
Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ

Одинцова В. М., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г., Корнієвський Ю. І., Діденко Д. А.
Хромато-мас-спектрометрична характеристика настойок конюшини лучної та собачої кропиви

Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Мозуль В. І., Денисенко О. М., Карпун Є. О., Лісунова О. А.
Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу українських популяцій маруни щиткової

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Портна О. О., Ткаченко Г. І.
Щодо підбору оптимальних умов проведення аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом високоефективної рідинної хроматографії

ORIGINAL RESEARCH

176 ***Hotsulia A. S., Knysh Ye. H.***
Synthesis, structure and properties of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline derivatives

182 ***Hotsulia A. S., Fedotov S. O.***
Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives

187 ***Velchynska O. V.***
Synthesis of new alkyl derivatives of $N^{(1)}$-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil with potential antitumor activity

194 ***Kryshchyshyn-Dylevych A. P.***
Synthesis and anticancer activity of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-*N*-arylacetamides

202 ***Romanenko M. I., Ivanchenko D. H., Aleksandrova K. V., Makoid O. B.***
Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

206 ***Shepeta Yu. L., Roman O. M., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.***
Synthesis and biological activity of new rhodanine-triazole conjugates with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in the molecules

214 ***Yushyn I. M., Lozynskyi A. V., Fedusevych O.-M. V., Vovchuk O. Ya., Lesyk R. B.***
Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential bioligically active compounds

219 ***Savych A. O., Marchyshyn S. M., Kravchuk L. O.***
Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4 by the method of HPLC

225 ***Marchyshyn S. M., Budniak L. I., Ivasiuk I. M.***
Investigation of tannins in herb and tubers of the yellow nutgrass (*Cyperus esculentus* L.) (chufa) by HPLC method

230 ***Odyntsova V. M., Panasenko O. I., Korniievska V. H., Korniievskyi Yu. I., D. Didenko A.***
Chromato-mass spectrometric characteristics of red clover and motherwort tinctures

237 ***Panasenko O. I., Aksonova I. I., Mozul V. I., Denysenko O. M., Karpun Ye. O., Lisunova O. A.***
Chromato-mas-spectroscopic study of the chemical composition of growing in Ukraine *Tanacetum corymbosum (L.) Sch. Bip.* populations

244 ***Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Portna O. O., Tkachenko H. I.***
Optimization of glycine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Солодовник В. А., Гладишев В. В., Бурлака Б. С., Пухальська І. О.
Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту

Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладишев В. В., Супрун Е. В., Лисянська Г. П.
Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1β (IL-1ra)

Сафонов А. А., Невмивака А. В.
Дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

Самура Б. Б., Панасенко М. О.
Вплив протипухлинної терапії на стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Поліщук Н. М., Кирик Д. Л., Юрчук І. Є., Філіппова О. М., Ліщенко Т. М., Єгорова С. В.
Біологічні властивості основних збудників гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих Запорізької лікарні швидкої допомоги

Аніщенко М. А.
Основні тенденції сучасного реформування законодавства України у сфері охорони здоров'я

Стеценко Г. С.
Концептуальні засади реформування вітчизняної охорони здоров'я: до питання формулювання принципів

Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М., Левченко Л. І., Пузік С. Г., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Сазанова І. О.
Фізична терапія спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу (на матеріалі командних спортивних ігор)

ОГЛЯДИ

Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.
Біологічно орієнтований синтез ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (Частина 1)

ORIGINAL RESEARCH

249 ***Solodovnyk V. A., Hladyshev V. V., Burlaka B. S., Pukhalska I. O.***
Derivatografic study of the ointment with piroctone olamine for therapy and prevention of seborrheic dermatitis

254 ***Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V., Suprun E. V., Lysianska H. P.***
Selection of excipients for the purpose of creating an intranasal gel of interleukin-1 receptor antagonist β (IL-1ra)

260 ***Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.***
Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates

265 ***Samura B. B., Panasenko M. O.***
Antitumor treatment and cardiohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

271 ***Polishchuk N. M., Kyryk D. L., Yurchuk I. Ye., Filippova O. M., Lishchenko T. M., Yehorova S. V.***
Biological properties of the major causes factors of purulently inflammatory diseases of surgical patients in Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine

278 ***Anishchenko M. A.***
The main tendencies of the current reform of the Ukrainian legislation in the field of health care

288 ***Stetsenko H. S.***
Conceptual bases for reforming the national health care system: to the formulation of principles

293 ***Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M., Levchenko L. I., Puzik S. H., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Sazanova I. O.***
Physical therapy of athletes with diaphysis shin bone fractures after intramedullary osteosynthesis (based on team sports games)

REVIEW

302 ***Karpenko Yu. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H.***
Biologically oriented synthesis of medicines (BIODS) based on heterylpoxid 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (Part 1)

До уваги авторів!

З 1 липня 2020 року редакційною колегією журналу «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики» затверджено нові вимоги до статей, що надсилаються для публікації.

Ознайомитися з вимогами Ви можете на сайті – http://pharmed.zsmu.edu.ua/about/submissions

Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

М. І. Романенко[A,D], Д. Г. Іванченко*[B,E], К. В. Александрова[F], О. Б. Макоїд[C]

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний із розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук і створенням на їхній основі нових високоефективних і малотоксичних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортними препаратами. Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їхніх синтетичних аналогів, що призвело до створення низки лікарських засобів (амінофілін, дипрофілін, пентоксифілін, компламін тощо), які успішно застосовують донині. Відомо, що похідні 1- і 7-бензилксантинів виявляють різнобічну фармакологічну дію. Слід зазначити, що 8-бромоксантини, які містять бензильні замісники в положеннях 1 або 7, – зручні синтони для структурної модифікації ксантинової молекули.

Мета роботи – вивчення умов реакції 8-бромо-7-м-бромобензил-3-метилксантину з первинними і вторинними аліфатичними амінами, дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС).

Результати. Реакцію 7-м-бромобензил-8-бромо-3-метилксантину з амінами проводили у сталевому автоклаві в середовищі метанолу при 170 °С. Треба наголосити: незважаючи на надлишок первинного чи вторинного аміну, заміщується тільки атом Брому в положенні 8 молекули ксантину з утворенням відповідних 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантинів. Отримані 8-аміноксантини – білі кристалічні сполуки з високими температурами плавлення, що зумовлено їхнім існуванням як асоціатів через наявність водневих зв'язків. Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії.

Висновки. Розробили прості за виконанням методики синтезу 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину. Здійснили ПМР-спектроскопічне вивчення отриманих сполук, однозначно підтвердивши їхню будову. Показали перспективність синтезованих речовин для наступної модифікації їхньої структури.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

M. I. Romanenko, D. H. Ivanchenko, K. V. Aleksandrova, O. B. Makoid

The current stage of scientific and technological progress in pharmaceutical science is associated with the development of the targeted synthesis of biologically active compounds and the creation of new highly effective and low-toxic drugs on their basis that could compete with expensive imported drugs. A wide range of biological activity of natural xanthines stimulated the search for biologically active compounds among their synthetic analogs, which led to the creation of a row of drugs (Aminophylline, Diprophyllinum, Pentoxiphyllinum, Complamin, etc.) that are used successfully to nowadays. It is known that derivatives of 1- and 7-benzylxanthines exhibit versatile pharmacological effects. It should be noted that 8-bromoxanthines containing benzyl substituents at positions 1 or 7 are convenient synthons for further structural modification of the xanthine molecule.

The aim of this work is to study the reaction conditions of 8-bromo-7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine with primary and secondary aliphatic amines and to study their physical-chemical properties.

Materials and methods. The melting point has been determined with the open capillary method using the PTP-M device. Elemental analysis has been performed with the Elementar Vario L cube, NMR-spectra has been taken on a spectrometer Bruker SF-400 (operating frequency – 400 MHz, solvent – DMSO, internal standard – TMS).

Results. The reaction of 7-m-bromobenzyl-8-bromo-3-methylxanthine with amines was carried out in a steel autoclave in methanol at 170 °C. It should be noted that despite the excess of the primary or secondary amine, only the Bromine atom in position 8 of the xanthine molecule was replaced with the formation corresponding 8-amino-7-m-bromobenzyl-3-methylxanthines. The obtained 8-aminoxanthines

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207111

УДК 547.857.4'211.024.03/.04.057
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.2.207111

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 202–205

Ключові слова: ксантин, органічний синтез, ПМР-спектроскопія.

***E-mail:** ivanchenko230181@gmail.com

Надійшла до редакції: 10.03.2020 // Після доопрацювання: 13.03.2020 // Прийнято до друку: 16.03.2020

were white crystalline compounds with high melting points in virtue of their existence in the form of associates due to hydrogen bonds. The structure of the synthesized compounds was unambiguously proved by the method of NMR-spectroscopy.

Conclusions. Simply implemented methods for the synthesis of 8-amino-7-m-bromobenzyl-3-methylxanthines were developed. NMR-spectroscopic study of the obtained compounds, which clearly confirms their structure, was conducted. The prospective of the synthesized compounds for subsequent modification of their structure was demonstrated.

Key words: xanthine, organic synthesis, NMR-spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 202–205

Синтез и физико-химические свойства 8-аминопроизводных 7-м-бромобензил-3-метилксантина

Н. И. Романенко, Д. Г. Иванченко, Е. В. Александрова, О. Б. Макоед

Современный этап научно-технического прогресса фармацевтической науки связан с развитием целенаправленного синтеза биологически активных соединений и созданием на их основе новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств, которые могли бы конкурировать с дорогими импортными препаратами. Широкий спектр биологической активности природных ксантинов стимулировал поиск биологически активных соединений среди их синтетических аналогов, что привело к созданию ряда лекарственных средств (аминофиллин, дипрофиллин, пентоксифиллин, компламин и др.), которые успешно применяют. Известно, что производные 1- и 7-бензилксантинов проявляют разностороннее фармакологическое действие. Следует отметить, что 8-бромоксантины, содержащие бензильные заместители в положениях 1 или 7, – удобные синтоны для дальнейшей структурной модификации ксантиновой молекулы.

Цель работы – изучение условий реакции 8-бромо-7-м-бромобензил-3-метилксантина с первичными и вторичными алифатическими аминами и исследование их физико-химических свойств.

Материалы и методы. Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом с использованием прибора ПТП (М). Элементный анализ выполнили на приборе Elementar Vario L cube, ПМР-спектры сняты на спектрометре Bruker SF-400 (рабочая частота – 400 МГц, растворитель –ДМСО, внутренний стандарт – ТМС).

Результаты. Реакцию 7-м-бромобензил-8-бром-3-метилксантина с аминами проводили в стальном автоклаве в среде метанола при 170 °С. Необходимо отметить, что, несмотря на избыток первичного или вторичного амина, замещается только атом Брома в положении 8 молекулы ксантина с образованием соответствующих 8-амино-7-м-бромобензил-3-метилксантинов. Полученные 8-аминоксантины – белые кристаллические соединения с высокими температурами плавления, что обусловлено их существованием в виде ассоциатов за счет водородных связей. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии.

Выводы. Разработаны простые в исполнении методики синтеза 8-аминопроизводных 7-м-бромобензил-3-метилксантина. Проведено ПМР-спектроскопическое изучение полученных соединений, которое однозначно подтверждает их строение. Показана перспектива синтезированных соединений для дальнейшей модификации их структуры.

Ключевые слова: ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 202–205

Сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний з розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук і створенням на їхній основі нових високоефективних і малотоксичних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортними препаратами. Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їхніх синтетичних аналогів, що призвело до створення низки лікарських засобів (амінофілін, дипрофілін, пентоксифілін, компламін тощо), які успішно застосовують донині [1]. Відомо, що похідні 1- та 7-бензилксантинів виявляють антиоксидантну, діуретичну, протимікробну дії [2–6] та регулюють рівень інсуліну шляхом активації Kir6.2/SUR1 каналів [7]. Слід зазначити, що 8-бромоксантини, які містять бензильні замісники в положеннях 1 або 7, є зручними синтонами для наступної структурної модифікації ксантинової молекули.

Мета роботи

Вивчення умов реакції 8-бромо-7-м-бромобензил-3-метилксантину з первинними і вторинними аліфатичними амінами, дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М).

Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Результати елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведені в *таблицях 1, 2*.

Синтез 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину (2–10). Суміш 3,0 г (0,0072 моль) 7-м-бромобензил-8-бромо-3-метилксантину (1) [8], 0,03–0,04 моль відповідного аміну, 50 мл метанолу нагрівають у сталевому автоклаві 5 год при 170 °С, охолоджують, розводять водою.

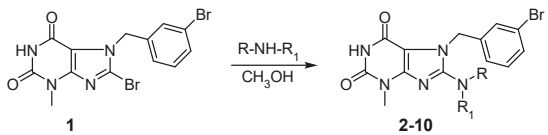
Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану.

Результати

Оскільки нижчі первинні та вторинні аміни є досить леткими сполуками з невисокою температурою кипіння (<80 °С), реакцію 7-м-бромобензил-8-бромо-3-метилксантину (1) з амінами проводили в сталевому автоклаві в середовищі метанолу при 170 °С протягом 5 год (*рис. 1*). Треба наголосити: незважаючи на надлишок первинного чи вторинного аміну, заміщується тільки атом Брому в положенні 8 молекули ксантину з утворенням відповідних 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантинів (2–10). Отримані 8-аміноксантини 2-10 – білі кристалічні сполуки з високими температурами плавлення (*табл. 1*), що зумовлено їхнім існуванням як асоціатів унаслідок наявності водневих зв'язків. Спектри ПМР синтезованих сполук (*табл. 2*) однозначно доводять їхню будову.

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2–13)

Сполука	$T_{плавл}$, °С	Емпірична формула	Вихід, %
2	290–291	$C_{13}H_{12}BrN_5O_2$	51,1
3	293–294	$C_{14}H_{14}BrN_5O_2$	43,3
4	245–246	$C_{15}H_{16}BrN_5O_2$	81,5
5	285–286	$C_{15}H_{16}BrN_5O_2$	77,8
6	195–196	$C_{17}H_{20}BrN_5O_2$	75,9
7	270–271	$C_{16}H_{18}BrN_5O_2$	85,7
8	280–281	$C_{16}H_{16}BrN_5O_2$	28,6
9	237–238	$C_{17}H_{20}BrN_5O_2$	82,8
10	224–225	$C_{17}H_{20}BrN_5O_2$	58,6



R = R_1 = H (2); R = H, R_1= CH_3 (3); R = R_1 = CH_3 (4); R = H, R_1 = C_2H_5 (5); R = R_1 = C_2H_5 (6); R = H, R_1 = C_3H_{7-n} (7); R = H, R_1 = $CH_2CH=CH_2$ (8); R = H, R_1 = C_4H_{9-n} (9); R = H, R_1 = $CH(CH_3)C_2H$. (10)

Рис. 1. Схема синтезу 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантинів.

Обговорення

За даними, що наведені в *таблиці 2*, у спектрі ПМР 8-аміно-7-м-бромобензил-3-метилксантину (2) чітко зареєстрували синглет протона в положенні 1 молекули ксантину при 10,54 м.ч. та двохпротонний синглет аміногрупи в положенні 8 при 6,96 м.ч. Двохпротонний синглет при 5,21 м.ч. зумовлений резонансом протонів метиленової групи в положенні 7, а інтенсивний синглет при 3,28 м.ч. (3Н) характеризує наявність метильної групи в положенні 3 молекули ксантину. Ароматичні протони м-заміщеного бензольного ядра зареєстровані у спектрі як синглет при 7,58 м.ч. (1Н), 5,21 м.ч. (д, 1Н) та мультиплет при 7,25 м.ч. (2Н). У спектрах інших 8-аміноксантинів 3–10 чітко зафіксували всі протони у відповідному полі, відповідної форми та інтенсивності.

Треба зазначити, що наявність N^1H-групи в молекулах 8-аміноксантинів 2–10 дає можливість значної структурної модифікації шляхом вивчення реакцій електрофільного та нуклеофільного заміщення, а отже може значно розширити їхні фармакологічні властивості.

Висновки

1. Розробили прості у виконанні методики синтезу 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину.
2. Здійснили ПМР-спектроскопічне вивчення отриманих сполук, що однозначно підтверджує їхню будову.
3. Показана перспектива синтезованих речовин для модифікації їхньої структури надалі.

Таблиця 2. Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах бензиліденгідразидів 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (2–13)

Сполука	δ-шкала, м.ч.					
	N^1H (с, 1Н)	$CH_{аром}$	C^8NH	N^7CH_2 (с, 2Н)	N^3CH_3 (с, 3Н)	Інші сигнали
2	10,54	7,52 (с, 1Н); 7,39 (д, 1Н); 7,25 (м, 2Н)	6,96 (с, 2Н)	5,21	3,28	–
3	10,60	7,49 (с, 1Н); 7,39 (д, 1Н); 7,24 (м, 2Н)	7,08 (кв, 1Н)	5,20	3,32	2,82 (д, 3Н)
4	10,76	7,37 (м, 2Н); 7,24 (т, 1Н); 7,12 (д, 1Н)	–	5,37	3,37	2,90 (с, 6Н)
5	10,51	7,50 (с, 1Н); 7,35 (д, 1Н); 7,22 (м, 2Н)	7,07 (т, 1Н)	5,22	3,32	3,37 (м, 2Н); 1,18 (т, 3Н)
6	10,80	7,37 (м, 2Н); 7,21 (т, 1Н); 7,12 (д, 1Н)	–	5,30	3,37	3,21 (кв, 4Н); 1,04 (т, 6Н)
7	10,50	7,50 (с, 1Н); 7,37 (т, 1Н); 7,21 (м, 2Н)	7,03 (т, 1Н)	5,24	3,32 (с, 5Н) +NCH_2	1,57 (м, 2Н); 0,87 (т, 3Н)
8	10,60	7,50 (с, 1Н); 7,37 (с, 1Н); 7,25 (м, 2Н)	7,28 (т, 1Н)	5,27	3,30	5,90 (м, 1Н); 5,14-5,05 (м, 2Н); 3,98 (т, 2Н)
9	10,56	7,50 (с, 1Н); 7,37 (д, 1Н); 7,22 (м, 2Н)	7,08 (т, 1Н)	5,23	3,31 (с, 5Н) +NCH_2	1,51 (м, 2Н); 1,30 (м, 2Н); 0,91 (т, 3Н)
10	10,53	7,50 (с, 1Н); 7,39 (д, 1Н); 7,22 (м, 2Н)	6,75 (д, 1Н)	5,27 (кв, 2Н)	3,30	3,84 (м, 1Н); 1,53 (м, 2Н); 1,17 (д, 3Н); 0,84 (т, 3Н)

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:
Романенко М. І., д-р фарм. наук, професор каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Іванченко Д. Г., д-р фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Александрова К. В., д-р хім. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Макоїд О. Б., канд. біол. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:
Romanenko M. I., Dr.Hab., Professor of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Ivanchenko D. H., Dr.Hab, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Aleksandrova K. V., Dr.Hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Makoid O. B., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:
Романенко Н. И., д-р фарм. наук, профессор каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Иванченко Д. Г., д-р фарм. наук, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Александрова Е. В., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Макоед О. Б., канд. биол. наук, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

[1] Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. Москва : ООО «Издательство Новая волна», 2012. 1216 с.
[2] Іванченко Д. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. IV. 8-R-тіопохідні 1-п-метилбензилтеоброміну. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3. С. 4-8. http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52389
[3] Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-R-тіопохідних 1-бензилтеоброміну / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Б. А. Самура, В. І. Корнієнко. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 5. С. 69-77.
[4] Іванченко Д. Г. Пошук сполук з антиоксидантною дією серед 1,8-дизаміщених теоброміну. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 5. С. 22-25.
[5] Експериментальне дослідження діуретичних властивостей нових 7-N-метилбензил-8-заміщених теофіліну / О. П. Матвійчук, О. М. Гладченко, А. В. Матвійчук, Д. Г. Іванченко. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 1. С. 64-69. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.2.6654
[6] Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 7-бензил-3-метил-8-тіоксантину / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, О. М. Камишний та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3. С. 272-277. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113253
[7] Structure-Activity Relationships, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Kir6.2/SUR1-Specific Channel Opener VU0071063 / S. V. Kharade, J. V. Sanchez-Andres, M. G. Fulton et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019. Vol. 370, Iss. 3. P. 350-359. https://doi.org/10.1124/jpet.119.257204
[8] Pakhomova O. O., Sharapova T. A. The study of reactions of 7-substituted 8-hydrazino-3-methylxanthine with β-dicarbonyl compounds / N. I. Romanenko, M. V. Nazarenko, D. G. Ivanchenko et al. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 2. С. 4-8. https://doi.org/ 10.14739/2409-2932.2015.2.45125

References

[1] Mashkovskij, M. D. (2016). *Lekarstvennye sredstva* [*Medical supplies*] (16th ed.). Moscow, OOO “Izdatel’stvo Novaya volna”.
[2] Ivanchenko, D. G. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvosti 1,8-dyzamishchenykh teobrominu. IV. 8-R-Tiopokhidni 1-p-metylbenzylteobrominu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted of theobromine. IV. 8-R-thioderivatives of 1-p-methylbenzyltheobronine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 4-8. [in Ukrainian]. http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52389
[3] Ivanchenko, D. G., Romanenko, M. I., Samura, B. A., & Kornienko, V. I. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvosti 8-R-tiopokhidnykh 1-benzylteobrominu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-R-thioderivatives of 1-benzyltheobromine]. *Farmatsevtychnyi zhurnal*, (5), 69-77. [in Ukrainian].
[4] Ivanchenko, D. G. (2015). Poshuk spoluk z antyoksydantnoiu diieiu sered 1,8-dyzamishchenykh teobrominu [The search for the compounds with an antioxidant action of 1,8-disubstituted theobromine]. *Ukrainskyi biofarmatsevtychnyi zhurnal*, (5), 22-25. [in Ukrainian].
[5] Matviychuk O. P., Hladchenko O. M., Matviychuk A. V., & Ivanchenko D. H. (2016). Eksperymentalne doslidzhennia diuretychnykh vlastyvostei novykh 7-N-metylbenzyl-8-zamishchenykh teofilinu [Experemental research of diuretic properties of new 7-methyl-N-benzyl-8-substituted theophylline]. *Farmatsevtychnyi chasopys*, (1), 64-69. [in Ukrainian]. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.2.6654
[6] Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Kamyshnyi, O. M., Polishchuk, N. M., & Aleksandrova, K. V. (2017). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvosti pokhidnykh 7-benzyl-3-metyl-8-tioksantynu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 7-benzyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, *10*(3), 272-277. [in Ukrainian]. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113253
[7] Kharade, S. V., Sanchez-Andres, J. V., Fulton, M. G., Shelton, E. J., Blobaum A. L., Engers, D. W., Hofmann, Ch. S., … Denton, J. S. (2019). Structure-Activity Relationships, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Kir6.2/SUR1-Specific Channel Opener VU0071063. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. *370*(3), 350-359. https://doi.org/10.1124/jpet.119.257204
[8] Romanenko, N. I., Nazarenko, M. V., Ivanchenko, D. G., Pakhomova, O. O., & Sharapova, T. A. (2015). The study of reactions of 7-substituted 8-hydrazino-3-methylxanthine with β-dicarbonyl compounds. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 4-8. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45125